

19



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer:

0 193 770  
A2

2

12

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 86101966.9

51 Int. Cl.: C 07 D 211/46, A 61 K 31/445

22 Anmeldetag: 17.02.88

30 Priorität: 28.02.85 DE 3507019

71 Anmelder: BAYER AG, Konzernverwaltung RP  
Patentabteilung, D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk (DE)

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 10.09.88  
Patentblatt 86/37

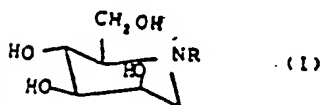
84 Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI NL  
SE

72 Erfinder: Kinast, Günther, Dr., Eckbusch 15A,  
D-5600 Wuppertal 1 (DE)

54 Neue Derivate von 3,4,5-Trihydroxypiperidin, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

57 Die Erfindung betrifft neue Derivate von 3,4,5-Trihydroxypiperidin, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Mannosidaseinhibitoren.

Die neuen Derivate lassen sich durch die Formel (I) wiedergeben



EP 0 193 770 A2

in der R einen gegebenenfalls substituierten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest darstellt.

ACTORUM AG

- 1 -

5 BAYER AKTIENGESELLSCHAFT 509 Leverkusen-Bayerwerk  
 Konzernverwaltung RP  
 Patentabteilung Ad/li-c

10

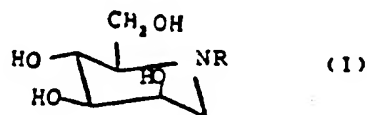
Neue Derivate von 3,4,5-Trihydroxypiperidin, Verfahren  
zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

15

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Derivate von  
 3,4,5-Trihydroxypiperidin, Verfahren zu ihrer Her-  
 stellung sowie ihre Verwendung als Mannosidaseinhi-  
 bitoren.

20

Die neuen Derivate lassen sich durch die Formel (I)  
 wiedergeben



25

in der

R einen gegebenenfalls substituierten, geradkettigen,  
 verzweigten oder cyclischen gesättigten oder ungesät-  
 30 tigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest dar-  
 stellt.

Die Erfindung betrifft darüberhinaus auch pharmazeutisch  
 verwendbare Hydro-Salze der Verbindungen der Formel (I), wie  
 35 Hydrochloride, -sulfate, -acetate, -carbonate, -oxalate  
 usw., und Bio-Vorläufer, wobei unter Bio-Vorläufer

Le A 23 567 - Ausland

5 Verbindungen verstanden werden, deren Struktur sich von der aktiven Verbindung unterscheidet, die jedoch nach Verabreichung an Mensch oder Tier im Körper des Patienten in die aktive Verbindung umgewandelt werden.

10 Bevorzugt bedeutet R einen Alkylrest mit 1 bis 30, insbesondere 1 bis 18 C-Atomen, einen Alkenylrest oder Alkynylrest mit 2 bis 18, insbesondere 3 bis 10 C-Atomen.

15 Die genannten Alkyl, Alkenyl und Alkynylreste können gradkettig, verzweigt oder cyclisch und durch O und S unterbrochen und durch folgende Reste substituiert sein:

20 Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy, Amino, substituierte Amino wie z. B. Phthalimido, Alkylthio, Arylthio, substituiertes Aryl, Heteroaryl, Halogen wie Fluor, Chlor und Brom, Carboxy, Carboxyalkyl sowie Nitro.

25 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I potente Inhibitoren zellulärer Mannosidasen sind und damit wertvolle Mittel zur Beeinflussung der Biosynthese der Glycoproteine sind.

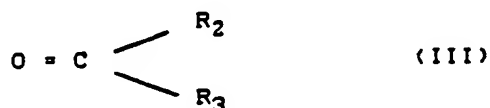
30 Die Verbindungen der Formel I erhält man, indem man das Manno-1-desoxyisoneojirimycins (II) (Kinast, Schedel, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 20 (1981), 805-6) am Stickstoff alkyliert. Dazu sind bekannte N-Alkylierungsmethoden geeignet, z. B. die reduktive Alkylierung mit Carbonylverbindungen und Wasserstoff-Donator-Reduk-  
35 tionsmitteln, die direkte Alkylierung mit Alkylhalogeniden und die Reduktion von Acylverbindungen.

Le A 23 567

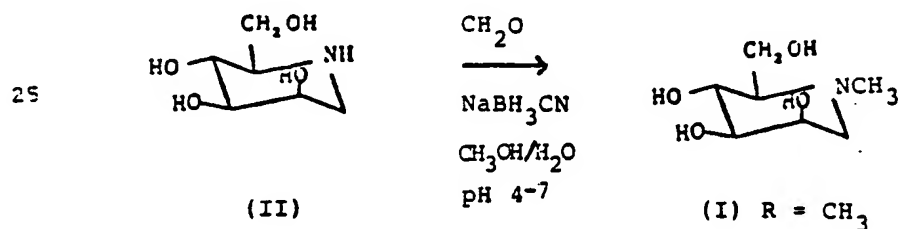
5 Beispielhaft seien folgende Methoden aufgeführt:

1. Reduktive Alkylierung.

Hierbei werden Verbindungen der Formel (II) mit  
 10 einem Keton oder Aldehyd der allgemeinen Formel  
 (III)



in der  
 15  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  entweder H bedeuten oder die oben für R  
 angegebene Bedeutung besitzen oder  $\text{R}^2$  für H und  $\text{R}^3$   
 für die oben angegebene Bedeutung von R steht, und  
 einem geeigneten Reduktionsmittel wie z. B. Natrium-  
 20 umcyanoborhydrid, Natriumborhydrid/Trifluor-  
 essigsäure oder Raney-Nickel/Wasserstoff nach dem  
 folgenden Schema umgesetzt.



30 2. Alkylierung.

Zur direkten Alkylierung werden Verbindungen der  
 Formel (II) in einem geeigneten Lösemittel wie  
 z. B. Dimethylformamid mit einem Alkylierungsmittel

35

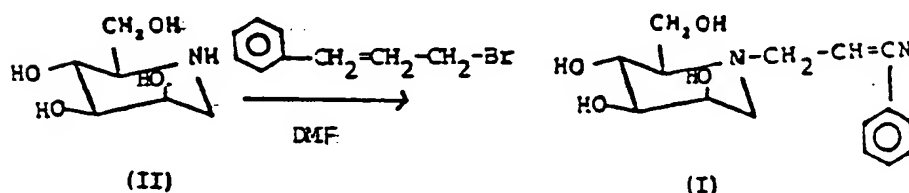
Le A 23 567

5 der allgemeinen Formel (IV)

Z - R

(IV)

10 in der  
R die oben angegebene Bedeutung besitzt und Z eine  
bei einem Alkylierungsmittel gebräuchliche leicht  
austretende Gruppe darstellt, z. B. Halogen, insbe-  
sondere Chlor, Brom oder Jod, und einer geeigneten  
Base wie z. B.  $K_2CO_3$  nach folgendem Schema umge-  
15 setzt



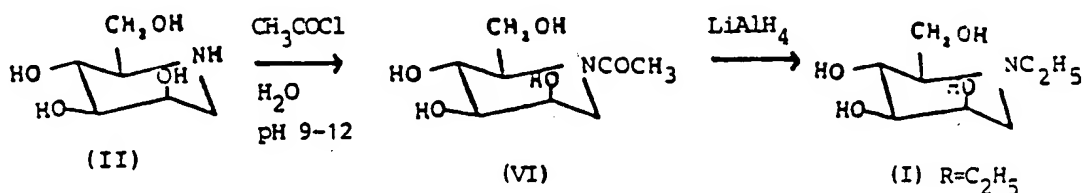
### 3. Reduktion von Acylverbindungen.

Bei diesem Verfahren zur Herstellung der Verbin-  
dungen der Formel I wird (II) zuerst in Wasser,  
25 Wasser/Alkoholgemischen oder z. B. in Dimethyl-  
formamid (DMF) mit einem Acylhalogenid der allge-  
meinen Formel (V)

$R^2-CO-Hal$

30 in der  
R die oben angegebene Bedeutung besitzt und Hal für  
Halogen, insbesondere Chlor, steht, oder einem ent-  
sprechenden Anhydrid zu (VI) acyliert. An-  
schließend wird (VI) z. B. mit  $LiAlH_4$  zu (I)  
35 reduziert.

Le A 23 567



- 10 Die erfindungsgemäß verwendeten Carbonylverbindungen für die reduktive Alkylierung sind entweder bekannt oder können nach Standardverfahren hergestellt werden.

Als typische Beispiele seien im einzelnen genannt:

15

Gerad- oder verzweigt-kettige Alkylaldehyde wie Formaldehyd, Acetaldehyd, n-Propanal, n-Butanal, 2-Methylpropanal, n-Pentanal, 2-Methylbutanal, 3-Methylbutanal, 2,2-Dimethylpropanal, n-Hexanal, 2-Äthyl-

20

butanal, n-Heptanal und n-Octanal; Alkenylaldehyde wie Propenal, 2-Methylpropenal, 2-Butenal, 2-Methyl-2-butenal, 2-Äthyl-2-hexenal; cyclische Aldehyde wie Cyclopentancarbaldehyd, Cyclopentanacetaldehyd, Cyclohexancarbaldehyd; Benzaldehyd, o-, m- und p-Toluol-

25

carbaldehyde und Phenylacetaldehyd; durch Hydroxy substituierte gerad- und verzweigt-kettige Alkylaldehyde wie 5-Hydroxypentanal, 2-Hydroxy-3-methylbutanal, 2-Hydroxy-2-methylpropanal, 4-Hydroxybutanal, 2-Hydroxypropanal und 8-Hydroxyoctanal; durch

30

Alkylamino substituierte gerad- und verzweigt-kettige Alkylaldehyde wie 5-Dimethylaminopentanal, 2-Diethylaminopropanal.

35

Le A 23 567

## 5 Des weiteren:

- Methoxy-acetaldehyd, Aethoxy-acetaldehyd, n-Propoxy-acetaldehyd, i-Propoxy-acetaldehyd, n-Butoxy-acetaldehyd, i-Butoxy-acetaldehyd, tert.-Butoxy-acetaldehyd, Cyclopropylmethyloxy-acetaldehyd, Cyclopropoxy-acetaldehyd, 2-Methoxy-äthoxy-acetaldehyd, 2-Aethoxy-äthoxy-acetaldehyd, 2-Methoxy(1-methyl-äthoxy)-acetaldehyd, 2-Aethoxy(1-methyl-äthoxy)-acetaldehyd, Phenyloxy-acetaldehyd, 2-Methoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-Aethoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-n-Propoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-(i-Propoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-(n-Butoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-(i-Butoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-(tert.-Butoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-Cyclopropylmethyloxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-Cyclopropyloxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-Methoxy-äthoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-Aethoxy-äthoxy-2-methyl-acetaldehyd, 2-Methoxy-(1-methyl-äthoxy)-2-methyl-acetaldehyd, 2-Methoxy-2,2-dimethyl-acetaldehyd, 2-Aethoxy-2,2-dimethyl-acetaldehyd, 2-Cyclopropylmethyloxy-acetaldehyd, 2-Butoxy-2,2-dimethyl-acetaldehyd, Methylthio-acetaldehyd, Aethylthio-acetaldehyd, n-Propylthio-acetaldehyd, i-Propylthio-acetaldehyd, Cyclopropyl-methylthio-acetaldehyd, 3-Methoxy-propanal, 3-Aethoxy-propanal, 3-n- und 3-i-Propoxy-propanal, 3-n-, 3-i- und 3-tert.-Butoxy-propanal, 3-Cyclopropyloxy-propanal, 3-Cyclopropylmethyloxy-propanal, 3-Methoxy-3-methyl-propanal, 3-Aethoxy-3-methyl-propanal, 3-n- und 3-i-propoxy-3-methyl-propanal, 3-n-, 3-i- und 3-tert.-Butoxy-3-methyl-propanal, 2,3 und 4-Methoxy-butanal, 2,3 und 4-aethoxy-

Le A 23 567

5 butanal, 2-Methylthio-propanal, 2-Aethylthio-propanal,  
3-Methylthio-propanal, 3-Aethylthio-propanal, 2-Methyl-  
thio-Butanal, 3-Methylthio-butanal, 4-Methylthio-buta-  
nal, Furfurol, Tetrahydrofurfurol, Thiophen, 5-Bromthio-  
phen, 5-Methylfurfurol, Pyran-carbaldehyd.

10

Außerdem seien als Ketone beispielsweise genannt:

Aceton, Methyläthylketon, Methyl-n-propylketon, Diäthyl-  
keton, Methylbutylketon, Cyclopentanon, Di-n-propyl-ke-  
15 ton, Cyclohexanon, 3-Methylcyclohexanon, 4-Methylcyclo-  
hexanon, Acetophenon, Propiophenon, Butyrophenon, Phe-  
nylaceton, p-Methoxyacetophenon, m-Nitroacetophenon.

Als Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittel für die reduktive  
20 Alkylierung kann man beispielsweise Ameisensäure verwen-  
den (Leuckart-Wallach-Reaktion). Die Ameisensäure wird  
in großem Überschuß verwendet. Mit Formaldehyd als  
Carbonylkomponente kann die Reaktion in wäßriger Lösung  
durchgeführt werden, mit Ketonen und weniger reak-  
25 tionsfähigen Aldehyden in wasserfreier Ameisensäure. Die  
Reaktionstemperaturen liegen zwischen 100 und 200°C,  
gegebenenfalls muß die Reaktion in einem Autoklaven  
durchgeführt werden.

30 Als Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittel kann man auch  
katalytisch erregten Wasserstoff verwenden. Als Kataly-  
sator kommt vor allem Raney-Nickel in Frage, es können  
aber auch Edelmetallkatalysatoren Verwendung finden. Die  
Reaktion wird im allgemeinen bei Drucken zwischen 80 und  
35 150 Atmosphären H<sub>2</sub>-Druck und Temperaturen zwischen 70

Le A. 23 567



H 17-02-88

- 8 -

5 und 150°C durchgeführt. Als Lösungsmittel werden protische, polare Lösungsmittel besonders Alkohole bevorzugt.

Als Wasserstoff-Donor-Reduktionsmittel werden auch  
10 Alkalimetallcyanoborhydride, Dialkylaminoborane und Alkalimetallborhydride verwendet. Besonders bevorzugt in dieser Verfahrensvariante ist die Verwendung von Natriumcyanoborhydrid.

15 Die Reaktion wird im allgemeinen bei Raumtemperatur durchgeführt. Es kann aber auch günstig sein, auf Rückflußtemperatur zu erhitzen.

Das Verfahren wird üblicherweise in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Obwohl wasserfreie aprotische  
20 Lösungsmittel eingesetzt werden können (z. B. Tetrahydrofuran, wenn das Reduktionsmittel Morpholinoboran ist), wird gewöhnlich doch ein protisches Lösungsmittel verwendet. Als solches eignet sich besonders ein  
25 niederes Alkanol. Es kann aber auch Wasser oder ein wäßriges niedriges Alkanol (z. B. wäßriges Methanol oder Aethanol) oder andere wäßrige Lösungsmittelsysteme, wie z. B. wäßriges Dimethylformamid, wäßriges Hexamethylphosphorsäuretriamid, wäßriges Tetrahydrofuran oder  
30 wäßriger Aethylenglycoldimethyläther verwendet werden.

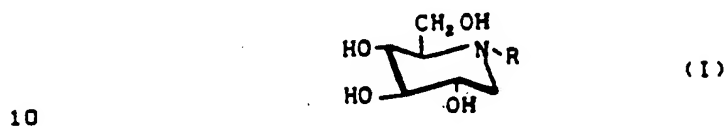
Das Verfahren wird gewöhnlich in einem pH-Bereich von 1 bis 11 durchgeführt, bevorzugt ist ein pH-Bereich zwischen 4 und 7.

35

Le A 23 567

- 9 -

5 Als neue Wirkstoffe seien im einzelnen aufgeführt die Verbindungen der Formel (I)



mit R

---

- 15 CH<sub>3</sub> -
- CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- 20 CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>
- CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>
- 25 

$$\begin{array}{c}
 \text{H}_3\text{C} \quad | \\
 \diagdown \quad | \\
 \text{CH}-\text{CH}_2- \\
 \diagup \quad | \\
 \text{H}_3\text{C}
 \end{array}$$
- $$\begin{array}{c}
 \text{H}_3\text{C} \\
 \diagdown \quad \diagup \\
 \text{H}_3\text{C}-\text{C}- \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{H}_3\text{C}
 \end{array}$$
- 30
- CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-

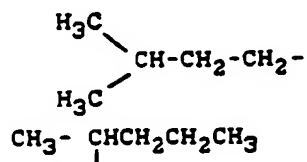
35

Le A 23 567

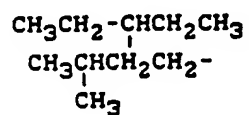
5

R

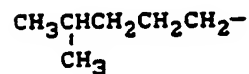
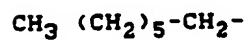
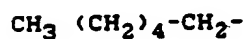
10



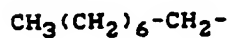
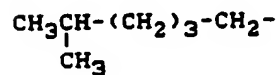
15



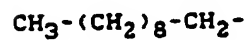
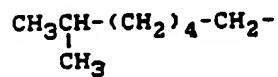
20



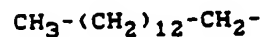
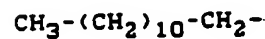
25



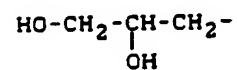
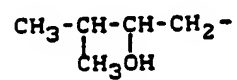
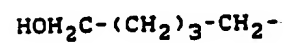
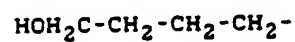
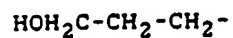
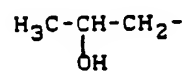
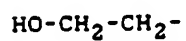
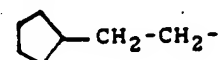
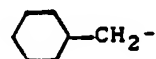
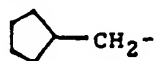
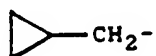
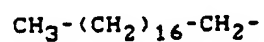
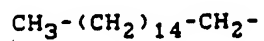
30



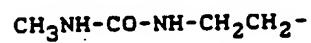
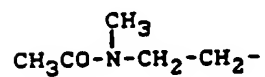
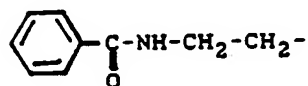
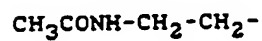
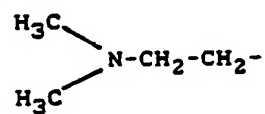
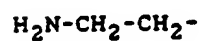
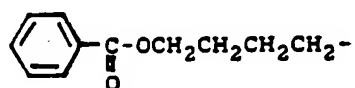
35

L. A 23 567

R

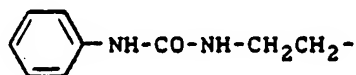
Le A 23 567

R

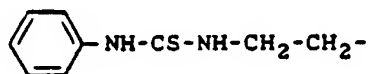
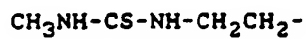
Le A 23 567

5

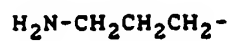
R



10



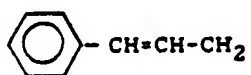
15



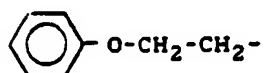
20



25



30



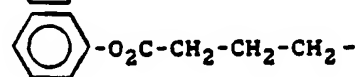
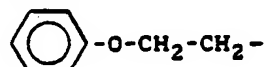
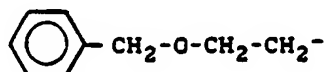
35

Le A 23 567

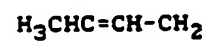
5

R

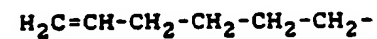
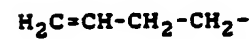
10



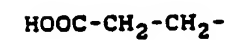
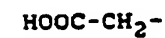
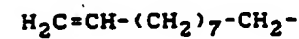
15



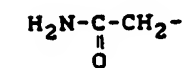
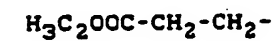
20



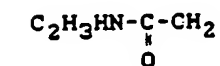
25



30

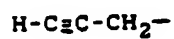
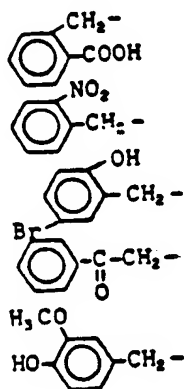
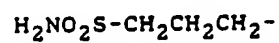
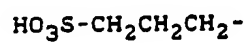
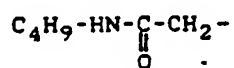


35

Le A 23 567

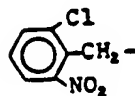
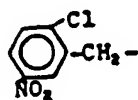
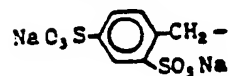
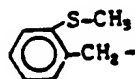
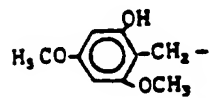
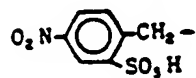
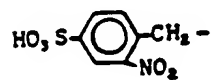
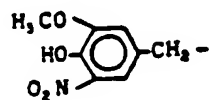
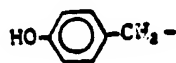
- 15 -

R

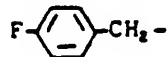
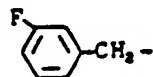
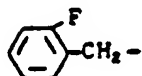
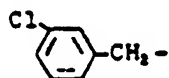
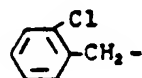
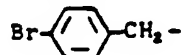
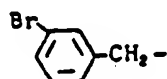
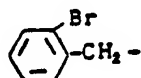
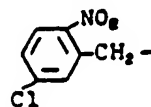
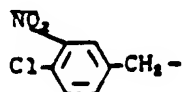
Le A 23 567



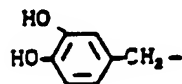
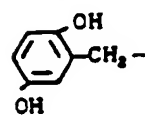
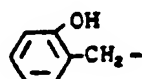
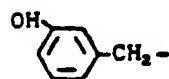
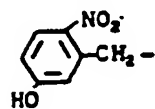
R

Lo A 23 567

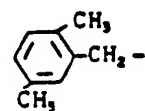
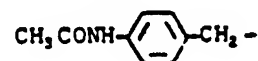
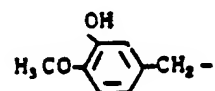
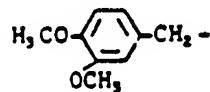
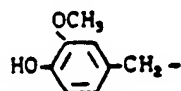
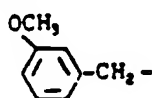
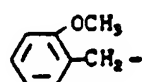
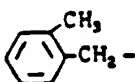
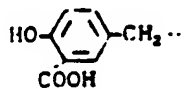
R

Le A 23 567

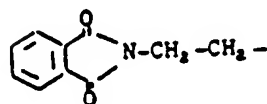
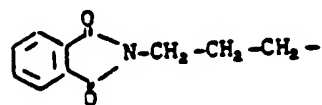
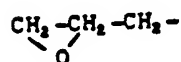
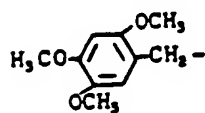
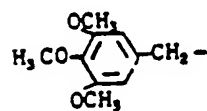
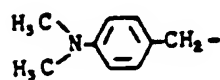
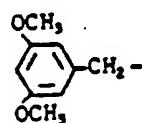
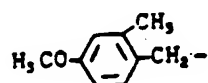
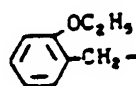
R

Le A 23 567

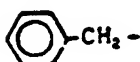
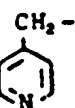
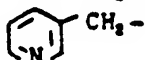
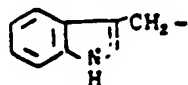
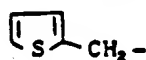
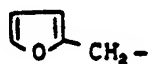
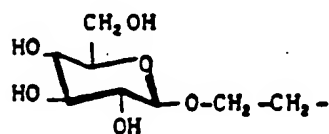
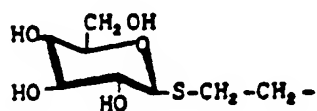
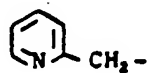
R

Le A 23 567

R

Le A 23 567

R

Le A 23 567

- 5 Die erfindungsgemäßen Inhibitoren eignen sich als Mannosidase-Inhibitoren.

Zur Verbreiterung des Wirkungsspektrums kann es sich empfehlen, Inhibitoren für Glycosidhydrolasen, die sich  
10 gegenseitig in ihrer Wirkung ergänzen, zu kombinieren, sei es, daß es sich um Kombinationen der erfindungsgemäßen Inhibitoren untereinander oder um Kombinationen der erfindungsgemäßen Inhibitoren mit bereits bekannten handelt. So kann es beispielsweise zweck-  
15 mäßig sein, erfindungsgemäße Mannosidase-Inhibitoren mit bereits bekannten Amylase-Inhibitoren zu kombinieren.

Pharmazeutische Zubereitungen können eine größere oder kleinere Menge des Inhibitors enthalten, z.B. 0,1 %  
20 bis 99,5 %, in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen nichttoxischen, inerten Trägerstoff, wobei der Trägerstoff eine oder mehrere feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und/oder nicht-toxisches, inertes und pharmazeutisch-verträgliches  
25 Formulierungshilfsmittel enthalten kann. Solche pharmazeutischen Zubereitungen liegen vorzugsweise in Form von Dosierungseinheiten vor, d. h. physikalisch-diskrete, eine bestimmte Menge des Inhibitors enthaltenden Einheiten, die einem Bruchteil oder einem Vielfachen der  
30 Dosis entsprechen, die zur Herbeiführung der gewünschten Hemmwirkung entsprechen. Die Dosierungseinheiten können 1, 2, 3, 4 oder mehr Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise eine genügende Menge Wirkstoff, um

35

Le A 23 567

5 bei einer Applikation gemäß eines vorher bestimmten  
Dosierungsschemas einer oder mehrerer Dosierungsein-  
heiten die gewünschte Hemmwirkung zu erzielen, wobei  
eine ganze, eine halbe, oder ein Drittel oder ein Vier-  
10 tel der Tagesdosis gewöhnlich zu allen Haupt- und Ne-  
benmahlzeiten am Tage verabreicht wird. Andere thera-  
peutische Mittel können auch eingenommen werden. Ob-  
gleich die Dosierung und das Dosierungsschema in jedem  
Fall sorgsam abgewogen werden sollte, unter Anwendung  
15 gründlichen fachmännischen Urteils und unter Beach-  
tung des Alters, des Gewichts und des Zustands des  
Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, wird  
die Dosierung gewöhnlich in einem Bereich zwischen etwa  
1 bis etwa  $1 \times 10^4$  SIE/kg des Körpergewichtes pro Tag  
liegen. In manchen Fällen wird man dabei eine ausrei-  
20 chende therapeutische Wirkung mit einer geringeren Dosis  
erreichen, während in anderen Fällen eine größere Dosis  
erforderlich sein wird.

Orale Applikation kann unter Verwendung fester und  
25 flüssiger Dosierungseinheiten durchgeführt werden, wie  
z. B. Pulver, Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulate,  
Suspensionen, Lösungen und dergleichen.

Pulver wird durch Zerkleinerung der Substanz in einer  
30 geeigneten Größe und Vermischen mit einem ebenfalls  
zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff hergestellt.  
Obgleich ein eßbares Kohlenhydrat, wie z. B. Stärke,  
Lactose, Saccharose oder Glucose normalerweise zu diesem  
Zwecke Verwendung findet und auch hier benutzt werden  
35 kann, ist es wünschenswert ein nicht metabolisierbares  
Kohlenhydrat, wie z. B. ein Cellulosederivat zu be-  
nutzen.

Le A 23 567



P. 12. 02. 67  
- 24 -

- 5 Süßmittel, Geschmackszusätze, Konservierungsstoffe, Dispergiermittel und Färbemittel können auch mitverwendet werden.

- 10 Die Kapseln können durch Zubereitung der oben beschriebenen Pulvermischung und durch Füllung bereits gebildeter Gelatinehüllen hergestellt werden. Die Pulvermischung kann man vor dem Füllvorgang mit Gleitmitteln, wie z. B. Kieselgel, Talkum, Magnesiumstearat, Calciumstearat oder festem Polyäthylenglykol versetzen. Die  
15 Mischung kann man ebenfalls mit einem Desintegrator oder Lösungsvermittler, wie z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat oder Natriumcarbonat versetzen, um bei Einnahme der Kapsel die Zugänglichkeit des Inhibitors zu verbessern.

20

- Die Anfertigung der Tabletten erfolgt zum Beispiel durch Herstellung einer Pulvermischung, grob oder feinkörnig, und Hinzufügung eines Gleitmittels und Desintegrators. Aus dieser Mischung formt man Tabletten. Ein Pulver-  
25 Mischung bereitet man vor durch Mischung der Substanz, welche in geeigneter Weise zerkleinert wurde und ergänzt ein Verdünnungsmittel oder eine andere Trägersubstanz wie oben beschrieben. Gegebenenfalls fügt man ein Bindemittel hinzu: z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate,  
30 Gelatine oder Polyvinylpyrrolidone, einen Lösungsverlängerer, wie z. B. Paraffin, einen Resorptionsbeschleuniger, wie z. B. ein quarternäres Salz und/oder ein Adsorptionsmittel, wie z. B. Bentonit, Kaolin oder Dicalciumphosphat. Die Pulvermischung kann granuliert  
35 werden zusammen mit einem Bindemittel, wie z. B. Sirup, Stärkepaste, Akazienschleim, oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymerenmaterialien. Danach preßt man das

Le A 23 567

- 5 Produkt durch ein grobes Sieb. Als Alternative hierzu kann man die Pulvermischung durch eine Tablettenmaschine laufen lassen und die sich ergebenden ungleichmäßig geformten Stücke bis auf Korngröße zerkleinern. Damit die entstandenen Körner nicht in den tablettenbildenden Düsen stecken bleiben, kann man sie mit einem Gleitmittel versetzen, wie z. B. Stearinsäure, Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl. Diese gleitfähig gemachte Mischung wird dann in Tablettenform gepreßt. Die Wirkstoffe können auch mit freifließenden inerten Trägerstoffen vereinigt werden und direkt in Tablettenform gebracht werden unter Auslassung der Granulat- oder Zerstückelungsschritte. Man kann das Produkt mit einer klaren oder opaken Schutzhülle versehen, z. B. einem Überzug aus Schellack, einem Überzug aus Zucker oder Polymersubstanzen und einer polierten Hülle aus Wachs. Farbstoffe können diesen Überzügen beigelegt werden, damit zwischen den verschiedenen Dosierungseinheiten unterschieden werden kann.
- 25 Die oral zu verabreichenden Zubereitungsformen, wie z. B. Lösungen, Syrup und Elixire, lassen sich in Dosierungseinheiten herstellen, so daß eine bestimmte Menge Präparat eine bestimmte Menge Wirkstoff enthält. Syrup kann so hergestellt werden, daß der Wirkstoff in einer wäßrigen Lösung, welche geeignete Geschmacksstoffe enthält, gelöst wird; Elixire werden unter Verwendung nichttoxischer, alkoholischer Trägerstoffe erhalten. Suspensionen kann man durch Dispergieren der Verbindung in einem nicht toxischen Trägerstoff darstellen. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie
- 30  
35

Le A 23 567

\* 174 207

- 26 -

- 5 z. B. äthoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxy-  
äthylensorbitester, Konservierungsmittel, geschmacksver-  
bessernde Zusätze wie z. B. Pfefferminzöl oder Saccharin und dergleichen können auch zugegeben werden.
- 10 Dosierungsvorschriften können auf der Kapsel angegeben werden. Überdies kann die Dosierung so abgesichert sein, daß der Wirkstoff verzögert abgegeben wird, z. B. durch Einhalten des Wirkstoffes in Polymerensubstanzen, Wachse oder dergleichen.
- 15 Zusätzlich zu den oben erwähnten pharmazeutischen Zusammensetzungen lassen sich auch diese Wirkstoffe enthaltende Lebensmittel hergestellt werden; beispielsweise Zucker, Brot, Kartoffelprodukte, Fruchtsaft,
- 20 Bier, Schokolade und andere Konfektartikel, und Konserven, wie z. B. Marmelade, wobei zu diesen Produkten eine therapeutisch-wirksame Menge mindestens eines der erfindungsgemäßen Inhibitoren gegeben wurde.

Le A 23 567

5 Herstellungsbeispiele1. N-Methyl-1-desoxy-manno-nojirimycin

6 g (30 mMol) Manno-1-desoxynojirimycin-Hydrochlorid, 7,7 g einer 35 %igen Formalin-Lösung (90 mMol) und 1,9 g (30 mMol) Natriumcyanoborhydrid werden in 150 ml Methanol und 30 ml Wasser gelöst, der pH mit Eisessig auf 4-5 gestellt und 2 1/2 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird der pH mit konzentrierter Salzsäure auf 3-4 eingestellt und eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird die Lösung über einen sauren Ionenaustauscher gegeben (Levatit SP 112, H<sup>+</sup>-Form, in einer Säule 5 x 40 cm), mit 500 ml Methanol gewaschen und mit 500 ml Methanol/konz. Ammoniak 10:1 eluiert. Nach dem Einrotieren des Eluats wird das Produkt aus Ethanol kristalliniert. Man erhält 5-6 g des gewünschten Produkts.  
Fp.: 139°C

2. N-Ethyl-1-desoxy-manno-nojirimycin

Herstellung analog Beispiel 1 mit Acetaldehyd statt Formalin.

MS: 11<sup>+</sup> = 191

3. N-Propyl-1-desoxy-manno-nojirimycin

Herstellung analog Beispiel 1 mit Propionaldehyd statt Formalin.

MS: 11<sup>+</sup> = 204

Le A 23 567

5 4. N-Heptyl-1-desoxy-manno-nojirimycin

Herstellung analog Beispiel 1 mit Heptanal statt Formalin.

MS: 11<sup>+</sup> = 261

10

5. N-Dodecyl-1-desoxy-manno-nojirimycin

Herstellung analog Beispiel 1 mit Dodecanal statt Formalin

15

MS: 11<sup>+</sup> = 333

6. N-(3-Phenylpropyl)-1-desoxy-manno-nojirimycin

Herstellung analog Beispiel 1 mit 3-Phenylpropanal statt Formalin.

20

Fp.: 55°C

7. N-p-chlorbenzyl-1-desoxy-manno-nojirimycin

25

Herstellung analog Beispiel 1 mit p-Chlorbenzaldehyd statt Formalin.

Fp.: 43°C

8. N-Carboxymethyl-1-desoxy-manno-nojirimycin

33

20 g (0.1 mol) Manno-1-desoxynojirimycin-Hydrochlorid, 19 g (0.1 mol) Bromessigsäure-tert-butylester, 13,8 g (0.1 mol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 1 g KJ werden über Nacht bei Raumtemperatur in 150 ml Methanol gerührt. Anschließend wird von den Salzen abfiltriert, mit konzentrierter Salzsäure ein pH von

35

Le A 23 567

5 4-5 eingestellt und analog Beispiel 1 über einen  
sauren Ionenaustauscher (Levatit SP 112, H<sup>+</sup>-  
Form) gegeben. (Anmerkung: der tert.-Butylester  
wird durch den sauren Ionenaustauscher in die freie  
Säure überführt).

10 Fp.: 205°C

9. N-(3-Phenyl-3-propenyl)-1-desoxy-manno-noirrimycin

Herstellung analog Beispiel 8 mit 3-Phenyl-3-pro-  
15 penylbromid statt Bromessigsäure-ter.-butylester.  
MS: 11\* = 279

20

25

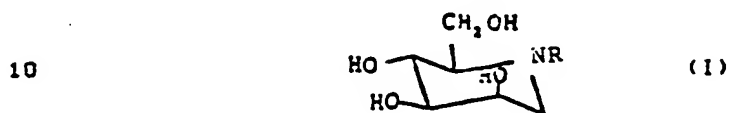
30

35

Le A 23 567

5 Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel (I)



in der

15 R einen gegebenenfalls substituierten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest darstellt.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R einen Alkylrest mit 1 bis 30 C-Atomen oder einen Alkenylrest oder einen Alkynylrest mit 2 bis 18 C-Atomen darstellt.

20

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R einen Alkylrest mit 1 bis 18 C-Atomen oder einen Alkenylrest oder einen Alkynylrest mit 3 bis 10 C-Atomen darstellt.

25

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R einen Alkylrest mit 1 bis 12 C-Atomen darstellt.

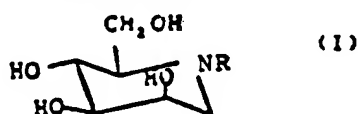
30

5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R einen Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Heptyl-,

35

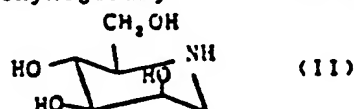
Le A 23 567

- 5 Dodecyl-, Phenoxypropyl-, Halogenbenzyl-, Caroxy-  
methyl- oder Phenylpropenylrest darstellt.
6. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 in Form  
ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze und in  
10 Form ihrer Bio-Vorläufer.
7. Verbindungen gemäß Anspruch 6 in Form ihrer Hydro-  
chloride, -sulfate, -acetate, -carbonate oder  
-oxalate.
- 15 8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der  
Formel (I)

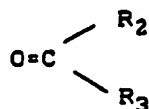


in der

R einen gegebenenfalls substituierten, geradket-  
tigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten  
oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasser-  
stoffrest darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß  
25 man Manno-1-desoxynojirimycin der Formel (II)



30 mit Carbonylverbindungen der Formel (III)



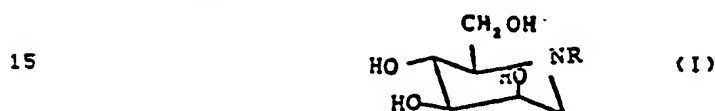
35

Le A 23 567

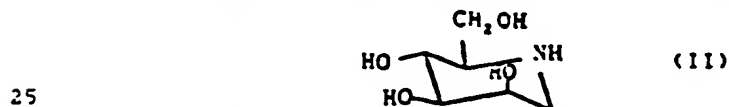


5 in der  
 $R^2$  und  $R^3$  entweder H bedeuten oder die oben für  
 R angegebene Bedeutung besitzen oder  $R^2$  für H und  
 $R^3$  für die oben angegebene Bedeutung von R steht,  
 10 in Gegenwart eines Wasserstoff-Donor-Reduktions-  
 mittels umgesetzt.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der  
 Formel (I)



in der  
 R einen gegebenenfalls substituierten, geradket-  
 tigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten  
 20 oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasser-  
 stoffrest darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß  
 man Manno-1-desoxynojirimycin der Formel (II)



mit reaktiven Alkylierungsmitteln der Formel (IV)

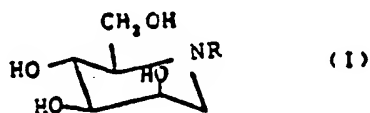


30 in der  
 R die oben angegebene Bedeutung besitzt und Z eine  
 bei Alkylierungsmitteln gebräuchliche leicht aus-  
 tretende Gruppe darstellt, umgesetzt und die Reak-  
 tionsansätze in üblicher Weise aufarbeitet.

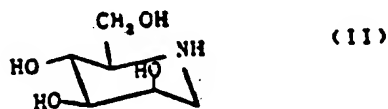
35

Le A 23 567

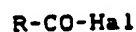
- 5 10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I)



- 10 in der  
R einen gegebenenfalls substituierten, gerad-  
kettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten  
oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoff  
darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man Manno-1-  
15 desoxynojirimycin der Formel (II)

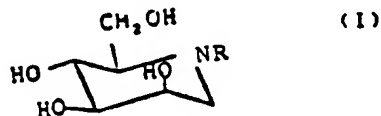


- 20 mit Acylverbindungen der Formel (V)



- in der  
25 R die oben angegebene Bedeutung besitzt und Hal für  
Halogen steht, oder mit einem den Rest R enthal-  
tenden Anhydrid umgesetzt und die entstehenden Verbin-  
dungen anschließend mit einem Reduktionsmittel re-  
duziert.

- 30 11. Verbindungen der Formel (I)

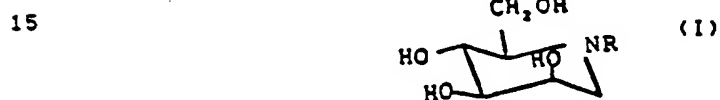


35

Le A 23 567

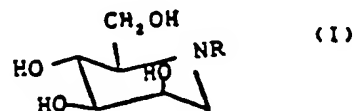
5 in der  
R einen gegebenenfalls substituierten, gerad-  
kettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten  
oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoff-  
10 rest darstellt, zur Anwendung bei der therapeuti-  
schen Behandlung des menschlichen oder tierischen  
Körpers.

12. Verbindungen der Formel (I)



in der  
R einen gegebenenfalls substituierten, geradket-  
20 tigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten  
oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasser-  
stoffrest darstellt, zur Verwendung als Mannosi-  
daseinhibitoren.

25 13. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel (I)

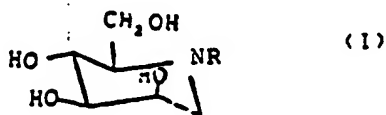


30 in der  
R einen gegebenenfalls substituierten, geradket-  
tigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten  
oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasser-  
stoffrest darstellt.

35

Le A 23 567

## 14. Verwendung von Verbindungen der Formel (I)



5

in der R einen gegebenenfalls substituierten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest darstellt, bei der Herstellung von Arzneimitteln, die einer Bekämpfung von Krankheiten des menschlichen oder tierischen Körpers dienen.

Le A 23 567